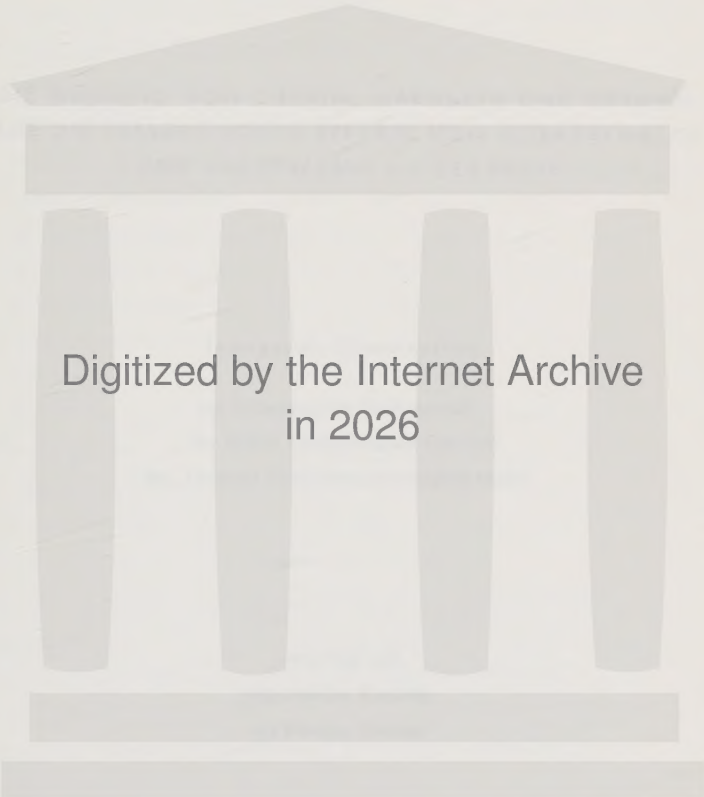


DIE WIRKUNG VON CHININ, HARMALIN UND HARMAN
AUF DIE PRESSORISCHEN EFFEKTE VON NORADRENALIN
UND VASOPRESSIN AN DER RATTE

Chandrakant Khokale

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pharmakologischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

DIE WIRKUNG VON CHININ, HARMALIN UND HARMAN
AUF DIE PRESSORISCHEN EFFEKTE VON NORADRENALIN
UND VASOPRESSIN AN DER RATTE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Chandrakant Khokale
aus Bombay (Indien)

Mainz 1972

Fachbereichsdekan: Professor Dr.med. U. Wollert
Referent: Professor Dr.med. E. Muscholl
Korreferent: Professor Dr.med. G. Kuschinsky
Tag der mündlichen Prüfung: 6. Juni 1973

Gesamtherstellung:



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN · AM KAPELLECHEN 1
TELEFON 0 61 32 / 57 11



INHALTSVERZEICHNIS

Seite

EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
METHODIK	
I. Tiermaterial und Narkose	3
II. Präparation der Trachea	3
III. Präparation der Arteria carotis	3
IV. Präparation der Vena femoralis	4
V. Vorbereitung der Kanülen	4
VI. Einführung der Kanülen	
a) Trachealkanüle	4
b) Venenkanüle	4
c) Arterienkanüle	5
VII. Meßapparatur	5
VIII. Kymograph	5
IX. Bürette	5
X. Eichung	6
XI. Verwendete Substanzen und Lösungen	6
XII. Versuchsanordnung	6
VERSUCHSERGEBNISSE	
a) Einfluß von Chinin auf die Blutdruckwirkung von Noradrenalin und Vasopressin	8
b) Einfluß von Harmalin auf die Blutdruckwirkung von Noradrenalin und Vasopressin	10
c) Einfluß von Harmanmethylsulfonat auf die Blutdruckwirkung von Noradrenalin und Vasopressin	14
BESPRECHUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE	16
ZUSAMMENFASSUNG	17
LITERATURVERZEICHNIS	18

EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Nach einigen früher publizierten Arbeiten blockiert Chinin die Wirkung von Adrenalin an verschiedenen Präparaten. Eine Hemmung der pressorischen Adrenalin-Wirkung durch Chinin wurde am Blutdruck des Hundes von HIATT (9) und am Blutdruck der Katze und des Kaninchens von IIDA (10) nachgewiesen. Auch die positiv chronotrope Wirkung von Adrenalin kann durch Chinin gehemmt werden, wie Versuche am Herz-Lungen-Präparat des Hundes zeigten (KRAYE) (12). Dagegen fanden KALB et al. (13) am isolierten Katzenpapillarmuskel nicht eine Abschwächung, sondern eine Verstärkung der positiv inotropen Adrenalinwirkung durch Chinin. Auch an glattem Organen, an denen Adrenalin inhibitorische Wirkungen ausübt, wie Kaninchendarm oder Uterus von Maus bzw. Katze, führt Chinin ebenfalls nicht zu einer Abschwächung der Adrenalin-Wirkung (IIDA) (10).

Am Rattenblutdruck ist bisher noch nicht untersucht worden, ob Chinin eine sympatholytische Wirkung besitzt. Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit soll daher geprüft werden, ob Chinin die Blutdruckwirkung von Noradrenalin an der Ratte beeinflusst.

Die Dauer und das Ausmaß der pressorischen Wirkung von injiziertem Adrenalin und Noradrenalin hängt von der Geschwindigkeit der biologischen Inaktivierung ab. Noch bis vor einigen Jahren hielt man die Monoamin-Oxydase für das Enzym, das den größten Anteil von Adrenalin und Noradrenalin durch oxydative Desaminierung inaktiviert (Übersicht bei BLASCHKO (3)). Neuerdings wurde gefunden, daß injiziertes Adrenalin und Noradrenalin durch Methyl-Ätherbildung in 3-Stellung enzymatisch inaktiviert wird, bevor die Monoamin-Oxydase die Seitenkette angreift (Übersicht bei AXELROD (1)).

Iproniazid, ein stark wirksamer Hemmstoff der Monoamin-Oxydase, modifiziert daher nach bisherigen Befunden die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin nicht (GRIERSEMER u. Mitarb. (8), BURN et al. (4), KAMIJO et al. (11) und CORNE et GRAHAM (5)).

Dagegen kann eine Hemmung der Methyl-Ätherbildung durch Hemmstoffe der O-Methyltransferase mit Hilfe von Pyrogallol oder Brenzkatechin die Blutdruck-Wirkung von Adrenalin beträchtlich verstärken (BACQ (2), WYLIE et al. (16), LEMBECK und RECH (14)).

Als sehr stark wirksame Hemmstoffe der Monoamin-Oxydase haben sich Harmala-Alkaloide erwiesen (FRETER u. Mitarb. (6), UNDEFRIEND u. Mitarb. (17)), deren Wirkung früher einsetzt und von kürzerer Dauer ist als die von Iproniazid.

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob die zwei als Vertreter der Harmala-Alkaloide gewählten Substanzen Harmalinhydrochlorid und Harmanmethylsulfonat die Noradrenalin-Wirkung am Rattenblutdruck modifizieren.

In den folgenden Versuchen wurde zur Kontrolle einer spezifischen Beeinflussung der Nor-adrenalin-Wirkung stets auch die pressorische Wirkung von Vasopressin geprüft, da diese durch ein Sympatholytikum nicht herabgesetzt und durch einen Hemmstoff der Monoamin-Oxydase nicht verstärkt werden sollte.

METHODIK

I. Tiermaterial und Narkose

Für die Versuche wurden sowohl männliche als auch weibliche Ratten im Gewicht von 185 - 375 g verwendet. Die Versuchstiere wurden mit einer 25% - igen wässrigen Lösung von Urethan narkotisiert. Pro 100 g Körpergewicht der Ratte wurden 0,6 ml der Urethanlösung, die eine Hälfte subcutan, die andere intraperitoneal injiziert. Die Lösung des Narkotikums wurde für jeden einzelnen Versuch frisch angesetzt, da die Urethanlösung nicht lange unverändert haltbar ist. Sobald die Ratte auch etwa eine halbe Stunde voll narkotisiert war, wurde sie in Rückenlage auf einem Operationsbett festgebunden, um die Trachea und die Gefäße (Arteria carotis und Vena femoralis) freilegen zu können.

II. Präparation der Trachea

Zur Freilegung der Trachea wurden zunächst die Halshaare des Versuchstieres entfernt und ein Langitudinalschnitt in der Mitte des Halses, oberhalb des Kehlkopfes bis zum Sternum vorgenommen. Die blutenden Hautarterien und Venen wurden sorgfältig mit Zellstoffpapier abgetupft. Die durchschnittene Halshaut wurde mit Hilfe einer Pinzette seitwärts zurückgelegt und mit einem Haken auf dem Holzbrett festgespannt. Nach Entfernung der Fascie wurde ein weiterer Längsschnitt vorsichtig in die Halsmuskulatur, bis zur Trachea, durchgeführt. Die Muskeln wurden zur Seite gezogen und mit Haken fixiert (wie vorher die Haut s.o.). Unter Schonung der beiden Seiten der Trachea parallel verlaufenden Gefäße, wurde die Trachea freigelegt und ein stumpfes Instrument, zusammen mit einem Faden unter die Trachea, von einer Seite zur anderen geschoben. Darauf wurde die Trachea zwischen zwei Ringknorpeln bis zu 3/4 ihres Durchmessers vorsichtig abgeschnitten, um eine Trachealkanüle einzuführen, die mit dem untergelegten Faden nach Entfernung des stumpfen Instrumentes festgebunden wurde, um somit eine freie Atmung des Tieres zu ermöglichen.

III. Präparation der Arteria carotis

Aus einem der beiden der Trachea parallel verlaufenden und zwischen den Muskeln tief liegenden Strängen (der Gefäße und Nerven enthält), die von einem Blatt der Halsfascie eingehüllt sind, wurde die Arteria carotis vorsichtig mit einem stumpfen Instrument auf eine Länge von 1/2 cm herauspräpariert. Unter die so freigelegte Arterie wurden zwei Fäden gelegt und mit einem Faden die Arterie in Kopfrichtung abgebunden, gespannt und am Holzbrett fixiert.

IV. Präparation der Vena femoralis

Ein Hautschnitt wurde von der Leistenbeuge in Richtung auf den Oberschenkel angelegt. Die Haut wurde zur Seite geklemmt, die Fascie entfernt, um den Strang der Arterien, Venen und Nerven zu erreichen. Aus diesem Strang wurde die Vena femoralis herauspräpariert und auf 1/2 cm Länge freigelegt. Ein stumpfes Instrument wurde mit zwei Fäden untergeschoben, die Vene körperwärts mit einer feinen Klemme abgeklemmt, zur Verdickung der Vene mit zwei Fingern Blut vom Fuß nachgedrückt, die Vene fußwärts mit einem der beiden Fäden abgebunden und fußwärts gespannt, um die Venenkanüle einzuführen.

V. Vorbereitung der Kanülen

Kanülen aus Polyäthylen von verschiedenen Durchmessern, entsprechend dem der Trachea und dem der Gefäße (Arteria carotis und Vena femoralis) wurden folgendermaßen hergestellt: Die Polyäthylenschläuche wurden über einem Bunsenbrenner durch schwache Hitze zum Erweichen gebracht und bis zu den erforderlichen Durchmessern ausgezogen. Durch kurzes Zusammenstauchen wurde eine Olive gebildet, um ein Herausrutschen der Kanüle aus der Trachea und den entsprechenden Gefäßen zu vermeiden.

VI. Einführung der Kanülen

a) Trachealkanüle

Die Trachea wurde zwischen 2 Ringknorpeln angeschnitten und die Trachealkanüle eingeführt, in dem mit Hilfe einer Pinzette die angeschnittene Trachea angehoben und mit der linken Hand die Kanüle vorsichtig in die Trachea hineingeschoben wurde, so daß die Olive der Kanüle genügend weit hineinragte. Dann wurde mit dem darunterliegenden Faden die Kanüle fest in die Trachea eingebunden. Das andere Ende der Kanüle mündete frei nach außen, so daß eventuell sich bildendes Bronchialsekret leicht abgesaugt werden konnte.

b) Venenkanüle

Zur Einführung der Venenkanüle wurde mit einer sehr sehr feinen spitzen Schere die Vene von oben schräg bis zur Mitte angeschnitten, um ein herausragendes zipfelförmiges Stück zu erhalten. Dieses wurde mit Hilfe einer feinen Pinzette angehoben und mit der rechten Hand die Kanüle eingeführt, welche an eine mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllte Burette luftfrei mit dünnen Gummischläuchen angeschlossen war. Die so eingeführte Kanüle wurde mit dem unterliegenden Faden in die Vene eingebunden und die körperwärts liegende Klammer entfernt. Durch den Gummischlauch wurde unmittelbar an der Kanüle Heparinlösung (400 E pro Ratte) injiziert, um das Blut ungerinnbar zu machen.

c) Arterienkanüle

Nach Verteilung des Heparins im Körper wurde die Arterie 1/2 cm von der Abbindung mit einer feinen Klemme körperwärts abgeklemmt. Mit einer feinen spitzen Schere wurde die Arterie zwischen den beiden Abbindungen von oben schräg bis zur Mitte angeschnitten, so daß ein zipfelförmiges freies Stück entstand. Dieses wurde mit einer feinen Pinzette angeho- ben, mit der linken Hand die Arterienkanüle eingeführt und diese mit dem darunterliegenden Faden festgebunden. Die Arterienkanüle war luftfrei mit dem Blutdruckmeßgerät verbunden.

VII. Meßapparatur

Zur Registrierung des Blutdruckes wurde ein Quecksilbermanometer nach CONDEN benutzt. In den freien Schenkel wurde ein Plexiglasschwimmer auf die Hg-Säule aufgesetzt, dessen Bewegungen durch ein Leichtmetallröhrchen auf den Schreibhebel übertragen wurden. Für ei- ne konstante Auflage sorgte ein herabhängender Faden, der mit einer kleinen Metallkugel be- schwert war. Der andere Schenkel des Manometers war zu einer Kugel ausgeblasen, in der sich das Niveau des Quecksilbers befand, der Querschnitt des Manometers ist an dieser Stel- le sehr viel größer als in dem Schenkel, in dem sich der Schwimmer befindet. Daher erzielen Druckschwankungen etwa doppelt so hohe Ausschläge des Schwimmers, wie wenn ein übliches Manometer mit gleichförmigem Querschnitt verwendet wird. Über dem Quecksilber der Glas- kugel befand sich physiologische Kochsalzlösung, die über einem Druckschlauch bis zur Ar- terienkanüle reichte. Eine Abzweigung diente zum Anschluß an eine mit NaCL-Lösung ge- füllte Druckflasche, um so ein luftfreies Füllen der Apparatur mit Kochsalzlösung zu ermög- lichen. Nach dem luftfreien Füllen der Apparatur wurde die Verbindung zur Druckflasche ab- geklemmt.

VIII. Kymograph

Die Kymotrommel wurde mit glattem weißem Papier bespannt, das mit einer Benzolflamme an- gerußt wurde. An den Kymograph wurde ein Zeitschreiber angeschlossen, dessen Spitze genau unter der des Blutdruckschreibers stand.

IX. Bürette

Die an die Venenkanüle angeschlossene und luftfrei mit physiologischer NaCL-Lösung gefüll- te Bürette diente zum Nachspülen der jeweils in den dünnen Gummischlauch (in Kanülnähe) injizierten notwendigen Lösungen. Der Gummischlauch zwischen Venenkanüle und Bürette wurde mit einem Quetschhahn versehen, um den Nachlauf der Lösung aus der Bürette dosieren

zu können. Das Injektionsvolumen bei jeder Dosis wurde konstant bei 0,5 ml gehalten.

X. Eichung

Bei Ende eines jeden Versuchs wurde eine Eichung vorgenommen und zwar in folgender Weise:

Die Arterienkanüle wurde vorsichtig aus der Arteria carotis entfernt, wobei die Lage der Kanüle unverändert blieb. Die Flüssigkeit lief nun aus dem Druckschlauch aus, und der Druck, der sich einstellte, wurde als Nullpunkt genommen. Die Arterienkanüle wurde jetzt in unveränderter Lage luftfrei mit einem Vergleichsmanometer verbunden, das auf einen bestimmten Druck eingestellt war. Der nun angezeigte Druck wurde als 2. Fixpunkt auf der Rußkurve angezeichnet.

XI. Verwendete Substanzen und Lösungen

- | | |
|----------------|--|
| a) Substanzen: | 1. Chininhydrochlorid DAB 6 |
| | 2. Harmalinhydrochlorid (Merck Darmstadt) |
| | 3. Harman-Methylsulfonat (Fa. Pfizer) (Nes York) |
| | 4. ℓ -Noradrenalinbase (Farbwerke Hoechst) |
| | 5. Vasopressin (Tonephin der Farbwerke Hoechst) |
| b) Lösungen: | 1. Chininhydrochlorid 1% ig |
| | 2. Harmalinhydrochlorid 1% ig |
| | 3. Harman-Methylsulfonat 0,5% ig |
| | 4. ℓ -Noradrenalin 2 μ g/ml |
| | 5. Vasopressin 200 mE/ml |

Die Lösungen 4 und 5 wurden vor jedem Versuch frisch bereitet.

Abkürzungen: Nor. = Noradrenalin, Vpr. = Vasopressin, μ g = 10^{-6} g

XII. Versuchsanordnung

Die Versuche gliedern sich in 3 Serien:

Tabelle 1: Prüfung des Einflusses von Chinin auf die Blutdruck-Wirkung von Nor. und Vpr. Sechs Versuche mit je einer Ratte, wobei in den Versuchen 1 - 2 die Versuchsanordnung variiert und in Versuchen 3 - 6 konstant gehalten wurde.

Tabelle 2: Prüfung des Einflusses von Harmalin auf die Blutdruck-Wirkung von Nor. und Vpr.

Vier Versuche mit je einer Ratte unter konstanten Versuchsbedingungen.

Tabelle 3: Prüfung des Einflusses von Harman-Methylsulfonat auf die Blutdruck-Wirkung von Nor. und Vpr.

Zwei Versuche mit je einer Ratte unter konstanten Versuchsbedingungen.

Die detaillierte Beschreibung der einzelnen Versuchsabläufe erfolgt bei der Darstellung der Ergebnisse.

VERSUCHSERGEBNISSE

a) Einfluß von Chinin auf die Blutdruckwirkung von Noradrenalin und Vasopressin (Tab. 1 u. Abb. 1)

Zunächst wurden der Ratte 0,5 ml phys. Kochsalzlösung aus der Bürette injiziert. Nach einigen Minuten Wartezeit, während sich der Schreiber auf konstante Schwankungen eingestellt hatte, wurden Kontrolldosen von Nor. und Vpr. verschiedenemal injiziert, bis der Schreiber für dieselbe Substanz und Dosis ungefähr den gleichen Ausschlag zeigte. Aus der Kurve konnte man die Wirkungsdauer der Blutdrucksteigerung von Nor. und Vpr. entnehmen. Der Effekt von Nor. war nach spätestens 7 Minuten, der von Vpr. nach spätestens 16 Minuten beendet. Anschließend wurde Chinin injiziert, das zu einer Blutdrucksenkung führte. 30 Minuten nach der vorangegangenen Nor.-Injektion war der Ausgangsdruck wieder erreicht. (Wegen der genauen Angabe der Dosen von Nor., Vpr. und Chinin s.u.)

Bei den Versuchen wurde auch die maximal tolerierte Dosis von Chinin festgestellt. Dazu wurden immer Nor., Vpr. und Chinin in den entsprechenden Zeitabständen verabreicht, bis die Ratte an einem Atemstillstand einging.

Versuch 1: Es wurde eine männliche Ratte von 300 g verwendet. Der Blutdruck betrug zu Anfang des Versuches 70 mmHg. 0,1, 0,4 und 0,8 μ g Nor. wurden in Zeitabständen von 7 Minuten hintereinander der Ratte injiziert. Nach jeder Injektion erfolgte ein plötzlicher Blutanstieg. Die Höhe des Anstieges hing von der jeweils verabreichten Menge Nor. ab. 7 Minuten nach der letzten Injektion von Nor. wurden 5 mg Chinin (0,5 ml 1% ige Lösung) verabreicht. Die Injektion erfolgte langsam, um einen toxischen Effekt auf das Herz zu vermeiden. Hierauf trat ein plötzlicher Blutdruckabfall um 15 mmHg (von 60 auf 45 mmHg) ein.

35 Minuten nach der vorangegangenen Nor.-Gabe wurde die Injektion von Nor. in den 3 angegebenen Dosen und Zeitabständen wiederholt. 7 Minuten nach der letzten Dosis von Nor. wurde wieder Chinin gegeben und die Testfolge von Nor. wiederholt. Diese Injektionsfolge wurde in gleichen Mengen und Zeitabständen so lange fortgesetzt, bis die Ratte an Atemstillstand einging. Das geschah nach der 8. Injektion von Chinin. Die insgesamt verabreichte Menge von Chinin betrug 40 mg.

Bei dem Versuch ergab sich, daß der Blutdruckanstieg nach der Injektion jeder der 3 Dosen von Nor. im Verlauf der Injektionsfolgen immer geringer wurde (siehe Tabelle 1). Auch die durch Chinin hervorgerufene Blutdrucksenkung nahm im Laufe des Versuches ab. Jedoch stieg der Blutdruck nach jeder Chiningabe fast wieder zum Ausgangswert an. Daher blieb der mitt-

lere Blutdruck im Laufe des Versuches nahezu konstant.

Aus dem Versuch geht hervor, daß Chinin die blutdrucksteigernde Wirkung des Nor. hemmt.

Versuch 2: Analog zu Versuch 1 wurden einer männlichen Ratte von 180 g Gewicht bei einem Blutdruck von 70 mmHg folgende Dosen Nor. und Chininhydrochlorid verabreicht: 0,2, 0,4 und 0,6 µg Nor. sowie 5 mg Chininhydrochlorid. Nach der 9. Injektionsfolge ging die Ratte an Atemstillstand ein. Die insgesamt injizierte Menge an Chininhydrochlorid betrug somit 45 mg.

Wie bei Versuch 1 nahmen die Blutdrucksteigerungen durch Nor. im Laufe des Experimentes kontinuierlich ab.

Versuch 3: Es wurde eine männliche Ratte von 340 g Gewicht verwendet. Der Blutdruck betrug 70 mmHg. Nor., Vpr. und Chininhydrochlorid wurden der Ratte nacheinander wie folgt injiziert:

0,6 µg Nor. solange im Abstand von 7 Minuten, bis konstante Blutdruckeffekte auftraten. Dann wurden im Abstand von 30 Minuten jeweils 5 mg Chininhydrochlorid infundiert und frühestens 7 Minuten nach jeder Injektion die Testdosen von Nor. und Vpr. (20 Em) wiederholt. Nach jeder Nor.-Injektion erfolgte ein Blutdruckanstieg, dessen Höhe im Laufe der wiederholten Chiningaben allmählich geringer wurde. Ebenso trat auf Vpr. ein Blutdruckanstieg ein, dessen Höhe im Laufe des Versuches bestehen blieb, bzw. sogar zunahm. Auf Chininhydrochlorid dagegen fiel der Blutdruck plötzlich unter den Ausgangswert ab. Bei Wiederholung der Chiningabe nahmen diese Blutdrucksenkungen durch Chinin immer mehr ab (s. Abb. 1). Nach der 8. Dosis trat ein Atemstillstand bei der Ratte ein. Es zeigte sich, daß Chinin die pressorische Wirkung von Nor. hemmte und die von Vpr. verstärkte.

Versuch 4, 5 und 6: Es wurden eine weibliche Ratte (375 g) und zwei männliche Ratten (330 g und 360 g) verwendet, deren Blutdruck 60, 41 und 60 mmHg betrug. Die insgesamt injizierten Mengen an Chininhydrochlorid betrugen 25 mg, 20 mg und 15 mg.

Die Versuche wurden unter den gleichen Bedingungen wie Versuch 3 ausgeführt und bestätigten das oben beschriebene Ergebnis (siehe auch Tabelle 1).

Ergebnis von Versuch 1 - 6: In den 6 Versuchen, in denen Nor. gegeben wurde, hemmte Chinin die pressorische Wirkung von Nor., in den 4 Versuchen, in denen außerdem Vpr. untersucht wurde, verstärkte Chinin die pressorische Wirkung von Vpr.

Tabelle 1

A. Wirkung von Chinin auf die Blutdrucksteigerung durch Nor. und Vpr.

Gewicht und Geschlecht der Ratte	Nor.- und Vpr.-Dosen	Steigerung des Blutdrucks in mmHg vom Aus- gangswert nach jeder der aufeinan- derfolgenden Gaben von je 5 mg Chinin										
		vor Chinin										
		Messung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
300 g männl.	Nor. 0,1 µg	26	10	9	8	8	6	5	4	3		
	0,4 "	38	18	14	12	10	8	7	6	5		
	0,8 "	44	22	18	15	13	12	10	9	7		
180 g männl.	Nor. 0,2 "	45	18	8	7	4	4	5	5	4	3	
	0,4 "	55	35	16	13	4	10	8	8	8	7	
	0,6 "	57	40	26	18	13	13	11	11	11	7	
340 g männl.	Nor. 0,6 "	40	27	22	16	11	14	12	14	13		
	Vpr. 20 mE	60	68	67	67	64	74	69	71	72		
375 g weibl.	Nor. 0,6 µg	18	15	17	19	9	7					
	Vpr. 20 mE	32	45	65	69	65	47					
330 g männl.	Nor. 0,6 µg	26	19	18	6	9						
	Vpr. 20 mE	34	42	44	37	45						
360 g männl.	Nor. 0,6 µg	31	30	20	20							
	Vpr. 20 mE	26	54	64	64							

Bei den beiden ersten Versuchen wurden im Abstand von 35 Minuten jeweils 5 mg Chininhydrochlorid infundiert und 7 Minuten danach die Testdosen von Nor. im Abstand von 7 Minuten wiederholt. Bei den letzten 4 Versuchen wurden 5 mg Chininhydrochlorid im Abstand von 30 Minuten injiziert und 7 Minuten nach jeder Injektion die Testdosen von Nor. und Vpr. wiederholt. Die Wirkung von Nor. war stets nach 7 Minuten, die Wirkung von Vpr. nach 16 Minuten abgeklungen.

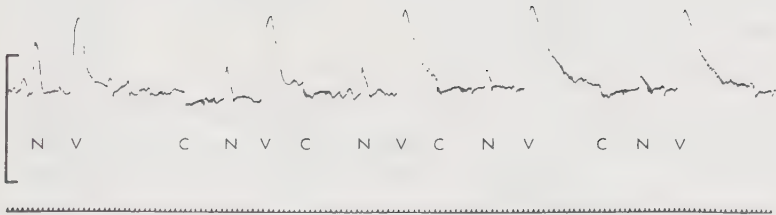


Abb. 1 Einfluß von Chinin auf die Blutdruckwirkung von Nor. und Vpr.

Ratte 340 g, Urethan-Narkose. Nor. 0,6 μ g = N; Vpr. 20 mE = V; Chininhydrochlorid 5 mg = C. Eichmarken des Manometers am linken Rand der Abbildung: 0 und 100 mmHg. Zeitschreibung: 1 Minute.

b) Einfluß von Harmalin auf die Blutdruckwirkung von Noradrenalin und Vasopressin (Tab. 2, Abb. 2)

Die im folgenden beschriebenen Versuche wurden wie die unter A dargestellten durchgeführt, nur wurde an Stelle des Chininhydrochlorid Harmalin verabreicht. Die unten beschriebene Wirkung von Harmalin auf den Blutdruck war nach 7 Minuten abgeklungen. Nach Injektion von Nor. (0,6 μ g) und Vpr. (20 mE) wurde 7 bzw. 16 Minuten bis zum nächsten Effekt gewartet.

Versuch 1: Einer männlichen Ratte von 325 g Gewicht und einem Blutdruck von 80 mmHg wurde nach Injektion von Nor. und Vpr. 2 mg Harmalinhydrochlorid infundiert. Darauf erfolgte ein plötzlicher, kurzzeitiger Blutdruckabfall um etwa 20 mmHg, der von ebenso schnellem Druckanstieg bis zum Ausgangswert gefolgt wurde. Im Laufe des Versuches nahm der Blutdruck durch Harmalin bei Wiederholung derselben Dosis immer mehr ab. Nor. und Vpr. bewirkten den üblichen Blutdruckanstieg. Dieser nahm unter dem Einfluß der ersten 3 Dosen von Harmalin nach beiden Substanzen zunächst zu und sank dann gegen Ende der Injektionsfolge bis unter die Ausgangswerte ab (s. Tabelle 2, Abb. 2).

Nach der 7. Injektion ging die Ratte ein; das entspricht einer Totaldosis von 14 mg.

Versuch 2: Verwendet wurde eine männliche Ratte von 320 g Gewicht. Der anfangs gemessene Blutdruck betrug 90 mmHg. Nach der 2. Injektion von Harmalin sank der Blutdruck auf 80 mmHg und nach der 3. auf 60 mmHg ab, ohne wieder aufzusteigen. Eine deutliche Steigerung der pressorischen Wirkung von Nor. und Vpr. durch Harmalin konnte nicht beobachtet werden (Tabelle 2).

Nach der 5. Injektionsfolge ging die Ratte ein.

Versuch 3: Eine weibliche Ratte von 210 g und 50 mmHg Blutdruck wurde wie in den Versuchen 1 und 2 behandelt. Wie aus der Tabelle 2 zu ersehen ist, wurde die Blutdruckwirkung von Nor. und Vpr. durch Harmalin herabgesetzt. Die Ratte ging nach der 5. Injektionsfolge nach einer Gesamtdosis von 10 mg Harmalin ein.

Versuch 4: Verwendet wurde eine weibliche Ratte von 320 g und 90 mmHg Blutdruck. Die Durchführung erfolgte in der gleichen Weise wie bei den Versuchen 1, 2 und 3. Die pressorische Wirkung von Nor. und Vpr. wurde durch die ersten 3 Dosen von Harmalin verstärkt und nach der 4. abgeschwächt. Dann ging die Ratte ein.

Ergebnis von Versuch 1 - 4: Bei zwei Versuchen trat eine deutliche Steigerung der pressorischen Wirkung von Nor. und Vpr. durch Vorgabe von Harmalin auf. In einem Versuch (Nr. 2) hatte Harmalin keinen Einfluß auf die pressorische Wirkung von Nor. und Vpr. In einem anderen Versuch wurden dagegen die pressorischen Effekte von Nor. und Vpr. gehemmt (Nr. 3).

Tabelle 2

B. Wirkung von Harmalin auf die Blutdrucksteigerung durch Nor. und Vpr.

Gewicht und Geschlecht der Ratte	Nor.- und Vpr.-Dosen	Steigerung ohne Harmalin Messung	des Blutdrucks in mmHg vom Aus- gangswert nach jeder der aufeinander- folgenden Gaben von je 2 mg Harmalin							
			1	2	3	4	5	6	7	8
325 g männl.	Nor. 0,6 µg		28	39	39	42	35	25	16	20
	Vpr. 20 mE		32	45	53	56	53	45	32	14
320 g männl.	Nor. 0,6 µg		28	26	30	23	25			
	Vpr. 20 mE		45	37	47	50	32	10		
210 g weibl.	Nor. 0,6 µg		43	25	35	39	36	28		
	Vpr. 20 mE		39	29	34	46	41	31		
320 g weibl.	Nor. 0,6 µg		30	35	35	34	27			
	Vpr. 20 mE		20	25	27	27	17			

Es wurden im Abstand von 30 Minuten jeweils 2 mg Harmalinhydrochlorid infundiert und frühestens 7 Minuten nach jeder Injektion die Testdosen von Nor. und Vpr. wiederholt. Die Wirkung von Nor. war stets nach 7 Minuten, die von Vpr. nach 16 Minuten abgeklungen.

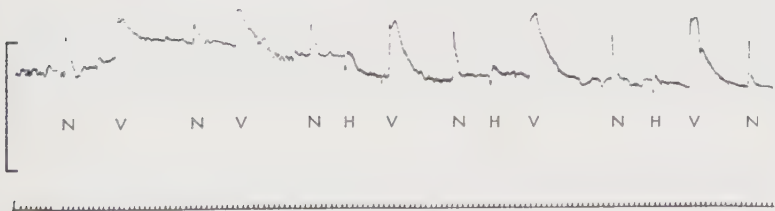


Abb. 2 Einfluß von Harmalin auf die Blutdruckwirkung von Nor. und Vpr.
Ratte 325 g, Urethan-Narkose. Harmalinhydrochlorid 2 mg = H. Weitere Einzelheiten (N, V, Eichmarken, Zeitschreibung) siehe Legende zu Abb. 1.

c) Einfluß von Harmanmethylsulfonat auf die Blutdruckwirkung von Noradrenalin und Vasopressin (Tab. 3 und Abb. 3)

Es wurde der Einfluß von Harmanmethylsulfonat auf die blutdrucksteigernde Wirkung von Nor. und Vpr. ermittelt. Nach der Injektion von Nor. ($0,6 \mu\text{g}$ und Vpr. 20 mE) wurde 7 bzw. 16 Minuten bis zum nächsten Effekt gewartet. Die Blutdruckwirkung von Harmanmethylsulfonat ($0,25 - 2 \text{ mg}$) war nach 10 Minuten beendet.

Versuch 1: Es wurde eine männliche Ratte von 265 g mit einem Blutdruck von 60 mmHg verwendet. Nach Infundieren der Testdosen von Nor. und Vpr. wurde Harman ($0,25 \text{ mg}$) injiziert und nach 10 Minuten die Testdosen wiederholt (Abb. 3). Bei Verabreichung von Harman wurden bei den ersten 7 Injektionen nur kurzdauernde und inkonstante Blutdruckwirkungen beobachtet. Nach der 8. bis 12. Dosis ($1 - 2 \text{ mg}$, $0,75 \text{ mg}$) trat ein sehr starker Abfall von 25 bis 38 mmHg und ein Anstieg zum Ausgangswert auf. Bis zum Tod der Ratte wurden $8,5 \text{ mg}$ Harmanmethylsulfonat injiziert.

Versuch 2: Es wurde eine männliche Ratte von 300 g Gewicht und einem Blutdruck von 60 mmHg verwendet.

Der Versuch wurde ebenfalls wie Versuch 1 ausgeführt mit Abwandlung der Harmandosen. Die 1. Dosis von 1 mg Harman und die 2. von 2 mg riefen einen plötzlichen Blutdruckabfall von 17 bis 36 mmHg und einen sofortigen Anstieg des Blutdrucks zum Ausgangswert hervor. Bei der 3. Dosis von 3 g Harman stellte sich die gleiche Wirkung ein, jedoch sank der Blutdruck etwas unter den Ausgangswert. Bei der 4. Dosis von 4 mg machte sich dieser Effekt noch stärker bemerkbar. Bei der 5. Dosis von 2 mg Harman ging die Ratte sofort ein. Die angewandte Totaldosis an Harman betrug 12 mg .

Ergebnis von Versuch 1 und 2:

Wie sich aus der Tabelle 3 ergibt, wurden die durch Nor. und Vpr. hervorgerufenen Blutdrucksteigerungen durch Harmanmethylsulfonat abgeschwächt.

Tabelle 3

C. Wirkung von Harmanmethylsulfonat auf die Blutdrucksteigerung durch Nor. und Vpr.

Gewicht und Geschlecht der Ratte	Nor.- und Vas.-Dosen	Steigerung des Blutdrucks in mmHg vom Ausgangswert nach folgenden Dosen von Harmanmethylsulfonat													
		vor Harman													
		0,25 0,25 0,25 0,25 0,25 0,25 0,25 1 1 2 2 0,75													
265 g männl.	Nor. 0,6 µg	40	18	20	30	32	36	32	32	37	30	20	20		
	Vpr. 20 mE	47	28	25	33	37	40	36	35	34	40	39	35		
		vor Harman	Harmandosen in mg												
			1 2 3 4 2												
300 g männl.	Nor. 0,6 µg	40	22	20	19	18	-								
	Vpr. 20 mE	42	32	28	28	34	-								

Im Abstand von 30 Minuten wurde Harmanmethylsulfonat infundiert; 10 Minuten nach jeder Injektion wurden die Testdosen von Nor. und Vpr. wiederholt.

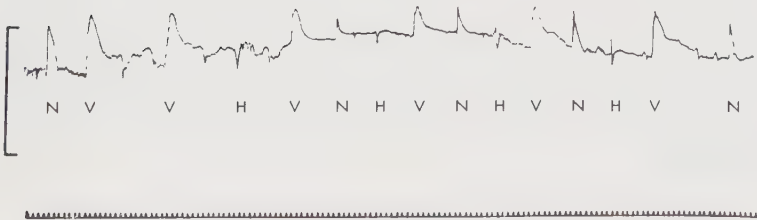


Abb. 3 Einfluß von Harmanmethylsulfonat auf die Blutdruckwirkung von Nor. und Vpr.
Ratte 265 g, Urethan-Narkose. Harmanmethylsulfonat 0,25 mg = H. Weitere Einzelheiten (N, V, Eichmarken, Zeitschreibung) siehe Legende zu Abb. 1.

BESPRECHUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE

Die vorliegenden Versuche zeigen, daß Chininhydrochlorid am Rattenblutdruck die pressorische Noradrenalinwirkung hemmt. Dieses Ergebnis stimmt mit der von anderen Autoren HIATT (9); IIDA (10) an Hund, Katze und Kaninchen beobachteten sympatholytischen Wirkungen von Chinin überein. Die Wirkung von Vasopressin am Blutdruck der Ratte wurde dagegen durch Chinin nicht nur gehemmt, sondern sogar verstärkt. Daher kann eine unspezifische Hemmung der pressorischen Noradrenalinwirkung durch Chinin ausgeschlossen werden. Die Ursache der Wirkungsverstärkung von Vasopressin durch Chinin kann allerdings nicht erklärt werden. Sie steht aber in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von SUPEK u. Mitarb. (15), die eine Verstärkung der pressorischen Wirkung von Vasopressin durch mehrere andere Sympatholytica, wie Dibenamin, Hydergin und Tolazolin beobachtet hatten.

Die Versuche mit den Hemmstoffen der Monoamin-Oxydase Harmalin und Harman zeigten, daß die pressorische Noradrenalinwirkung von diesen Substanzen nicht verstärkt wird. Während Harmalinhydrochlorid keinen eindeutigen Effekt auf die Blutdruckwirkung von Noradrenalin oder Vasopressin hatte, schwächte Harmanmethylsulfonat die durch beide Substanzen hervorgerufene Blutdrucksteigerung ab. Die in der vorliegenden Arbeit angewandten Dosen von Harmalin und Harman (2 bzw. mg/Ratte) müssen nach den von FRETER und Mitarb. (6) und UDENFRIEND und Mitarb. (17) mitgeteilten Untersuchungen ausgereicht haben, um bei den Ratten eine Hemmung der Monoamin-Oxydase herbeizuführen.

Von einer Reihe eingangs zitierter Untersucher war bereits beschrieben worden, daß der Monoamin-Oxydase-Hemmstoff Iproniazid die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin an verschiedenen Testobjekten nicht verstärkt. Diese Ergebnisse und die eigenen pharmakologischen Befunde bestätigen die biochemischen Untersuchungen von AXELROD (1), nach denen die enzymatische Inaktivierung von zirkulierenden Brenzkatechinaminen vorwiegend durch die Brenzkatechin-O-Methyltransferase und nur zu einem geringen Teil durch die Monoamin-Oxydase erfolgt.

ZUSAMMENFASSUNG

Am Blutdruck der mit Urethan narkotisierten Ratte wurde die Wirkung von Chininhydrochlorid, Harmalinhydrochlorid und Harmanmethylsulfonat auf die durch Noradrenalin (Nor.) und Vasopressin (Vpr.) hervorgerufene Blutdrucksteigerung untersucht.

1. Chininhydrochlorid hemmte in Dosen von 5 mg pro Ratte die pressorische Wirkung verschiedener Nor.-Dosen (0,1 - 0,8 μ g). Die durch 20 mE Vpr. hervorgerufene Blutdrucksteigerung wurde durch Chininhydrochlorid verstärkt.
2. Harmalinhydrochlorid (2 mg pro Ratte) hatten keinen eindeutigen Einfluß auf die pressorischen Wirkungen von Nor. (0,6 μ g) oder Vpr. (20 mE).
3. Harmanmethylsulfonat (0,25 - 4 mg) schwächte die durch Nor. (0,6 μ g) oder Vpr. (20 mE) hervorgerufene Blutdrucksteigerung ab.

Die Versuche bestätigten an der Ratte die bereits an anderen Species gefundene sympatholytische Wirkung von Chinin.

Die als Hemmstoffe der Monoamin-Oxydase wirkenden Harmala-Alkaloide verursachten keine spezifische Verstärkung der Noradrenalinwirkung. Dies steht in Übereinstimmung mit der Ansicht, daß die Inaktivierung injizierten Noradrenalins nicht durch die Monoamin-Oxydase erfolgt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AXELROD, J.: Metabolism of epinephrine and other sympathomimetic amines.
Phys.Rev. 39, 751 (1959)
2. BACQ, Z.M.: Sensibilisation à l'adrénaline et à l'excitation de nerfs adrenergiques par les antioxygènes.
Arch.int.Physiol. 42, 340 (1936)
Nouvelles observation sur la sensibilisation à l'adrénaline par les antioxygènes.
Arch.int.Physiol. 44, 15 (1936)
3. BLASCHKO, H.: Amine oxydase and amine metabolism.
Pharm.Rev. 4, 415 (1952)
4. BURN, J.H., F.J. PHILPOT and TENDELENBURG: Effect of denervation on enzymes in iris and blood vessels.
Brit.J.Pharmacol. 9, 423 (1954)
5. CORNE, S.J. and J.D.P. GRAHAM: The effect of inhibition of amine oxydase in vivo on administered adrenaline, noradrenaline, tyramine and serotonin.
J.Physiol. 135, 339 (1954)
6. FRETER, K., H. WEISBACH, B. REDFIELD, S. UDENFRIEND and B. WITKOP: Oxindol analogs of (5-hydroxy)-tryptamine and -tryptophan, as inhibitors of the biosynthesis and breakdown of serotonin.
J.Amer.Chem.Soc. 80, 983 (1958)
7. GOLDBERG, L.I. and A. SJ ERDSMA: Effects of several m.a.o. inhibitors on the cardiovascular actions of naturally occurring amines in the dog.
J.Pharmacol. exp.Ther. 127, 212 (1959)
8. GRIERSEMER, E.O., J. BARSKY, C.A. DRAGSTEDT, J.A. WELLS and E.A. ZELLER: Potentiating effect of iproniazid on the pharmacological action of sympathomimetic amines.
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 84, 699 (1953)
9. HIATT, E.P.: Sympatholytic effects of quinine and quinidine.
Amer.J.Phys. 160, 212 (1950)
10. IIDA, N.: Anti-adrenergic action of quinine.
Fol.pharmacol.japon. 54, 633 (1958)
11. KAMIJO, K., G.B. KOELLE and H.H. WAGNER: Modification of the effects of sympathomimetic amines and of adrenergic nerve stimulation by 1-isonicotinyl-2-isopropyl-hydrazine and isonicotinic acid hydrazide.
J.Pharmacol.exp.Ther. 117, 213 (1956)

12. KRAYER, O.: The antiaccelerator cardiac action of quinine and quinidine,
J. Pharmacol. exp. Ther. 100, 146 (1950)
13. KALB, O., G. KUSCHINSKY, Die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin, Adre-
E. MUSCHOLL: nalin und Strophanthin am Papillarmuskel bei Schädigung durch Dinitrophenol, Chinin und Barbiturat.
14. LEMBECK, F., H. RECH: Die Potenzierung der Adrenalinwirkung durch Cocain
und Pyrogallol.
Arch. exp. Path. Pharmac. 240, 210 (1960)
15. SUPEK, Z., B. UROIC, The effect of adrenergic blocking agents and of chlor-
V. GJURIS and N. MARIJAN: promazine on blood pressure increase by vasopressin
and angiotensin.
J. Pharm. 14, 284 (1962)
16. WYLIE, D.W., S. ARCHER Argumentation of pharmacological properties of cate-
and A. ARNOLD: cholamines by o-methyl-transferase inhibitors.
J. Pharmacol. exp. Ther. 130, 239 (1960)
17. UDENFRIEND, S., B. WITKOP, Studies with reversible inhibitors of m.a.o.:
B.G. REDFIELD and Hermaline and related compounds.
H. WEISSBACH: Biochem. pharm. 1, 160 (1958)

LEBENS LAUF

Am 23.3.1928 bin ich in Barsi/Indien geboren.

Meine Eltern sind der Handelskaufmann Herr Jundappa Khokale und seine Frau Sundarabai Khokale, geb. Supekar.

1936 wurde ich in Sangali eingeschult. Ab 1940 besuchte ich das Gymnasium in Sangali, wo ich 1947 meine Schulzeit mit dem Abitur beendete.

1949 und 1950 studierte ich bis zum Intermedite-Science am Willingdon-College Sangali. Danach studierte ich bis 1954 Indische Medizin.

Im Sommer 1955 fing ich erneut an der Universität Heidelberg an zu studieren und wechselte im Wintersemester 1955 zum Studium an der Universität Mainz über.

1958 legte ich mein Physikum ab und 1969 absolvierte ich mein Staatsexamen.

Zur Zeit befinde ich mich in der fachgynäkologischen Ausbildung.

